

贝前列素钠联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的疗效观察

李生兵¹, 汤世国² (1. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科 400010; 2. 重庆市第九人民医院内分泌科 400700)

【摘要】 目的 探讨贝前列素钠联合厄贝沙坦方案治疗糖尿病肾病的疗效。**方法** 糖尿病肾病患者 60 例, 在降糖、调脂、饮食控制等标准治疗的基础之上给予贝前列素钠 40 μg 口服每天 3 次和厄贝沙坦 150 mg 口服每天 1 次, 治疗 6 个月, 比较治疗前后血糖、血压、血脂、肾功能指标的变化。**结果** 治疗前后血糖、血压、血脂差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而反应肾功能变化的指标均有明显改善 ($P<0.05$)。**结论** 贝前列素钠联合厄贝沙坦是治疗糖尿病肾病的有效方法, 具有独立的肾脏保护作用。

【关键词】 贝前列素钠; 厄贝沙坦; 糖尿病肾病

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.15.008 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)15-1840-02

Therapeutic effect of combination of beraprost sodium with irbesartan on diabetic nephropathy LI Sheng-bing¹, TANG Shi-guo² (1. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Endocrinology, Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China)

【Abstract】 Objective To investigate therapeutic effect of combination of beraprost sodium with irbesartan on diabetic nephropathy. **Methods** 60 patients with diabetic nephropathy were included in this study. All the patients received the combination treatment of beraprost sodium 40 μg tid with irbesartan 150 mg qd for 6 months besides the standard background treatment of lifestyle change, hypoglycemia and lipid control. The changes of blood sugar, blood pressure, lipids and renal function indices were examined before and after treatment. **Results** After treated by irbesartan and beraprost sodium, the levels of blood glucose, blood pressure, blood lipids were not statistically changed ($P>0.05$). However, the indices reflecting renal function were significantly improved ($P<0.05$). **Conclusion** The combination treatment of beraprost sodium with irbesartan is an effective strategy for diabetic nephropathy, which can have independent renoprotective effect.

【Key words】 Beraprost sodium; Irbesartan; diabetic nephropathy

2 型糖尿病及其慢性并发症是危害全世界人民健康的公共卫生问题。一项最新的全球糖尿病大型流行病学研究发现, 1980~2008 年全球糖尿病患者由 1.5 亿增至 3.47 亿^[1]。国内最新糖尿病流行病学调查显示, 20 岁以上成人糖尿病的发病率为 9.7%, 糖尿病患者已逾 9 240 万, 糖尿病前期患者达 1.482 亿^[2]。糖尿病肾病作为一种糖尿病相关的慢性并发症, 已成为引起终末期肾病的主要原因, 也是导致肾移植和透析的常见原因^[3]。由于需要长期的治疗和昂贵的移植手术用费, 糖尿病肾病给卫生保健系统造成了沉重的经济负担。因此, 早期发现和治疗糖尿病肾病具有重要的科学和社会意义。目前, 糖尿病肾病尚缺乏明确的有效治疗手段, 探求具有肾脏保护作用的药物和治疗方案具有重要意义。本研究探讨贝前列素钠联合厄贝沙坦在糖尿病肾病中的治疗作用, 旨在为临床实践提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 6~12 月重庆医科大学附属第二医院内分泌科门诊明确诊断糖尿病肾病患者 60 例, 其中男性 35 例, 女性 25 例, 平均年龄 (53.0 ± 12.7) 岁, 糖尿病病程 2~20 年。入选标准: (1) 糖尿病符合 WHO1999 诊断标准, 近 3 个月血糖控制平稳; (2) 不能用其他原因解释的肾功减退: 夜尿增多、尿清蛋白肌酐比值 (albumin creatinine ratio, ACR) 升高、肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 下降。排除标准: (1) 合并妊娠或哺乳; (2) 合并有感染、发热、创伤、疼痛等应激情况; (3) 已知的原发性肾病或其他继发性肾病; (4) 对药物厄

贝沙坦、贝前列素钠或其成分过敏; (5) 不能遵从医嘱配合饮食、运动和药物治疗; (6) 合并不稳定的高血压 ($>140/90$ mm Hg), 或原有降压方案中含有肾素血管紧张素系统拮抗剂。

1.2 方法 所有患者在糖尿病低蛋白饮食等生活方式干预的基础上给予标准的降糖调脂治疗, 使其血糖、血脂在整个观察期控制平稳并达标, 给予贝前列素钠 40 μg 每天 3 次联合厄贝沙坦 150 mg 每天 1 次, 治疗 6 个月。在治疗前和治疗 6 个月后记录血压变化, 并分别留取空腹血测定血脂、糖化血红蛋白 (HbA1c)、胱抑素 C (Cystatin C, Cys C)、视黄醇结合蛋白 (retinol-binding protein, RBP), 测定血清肌酐计算 GFR, 留取晨尿测定清蛋白/肌酐比值 (ACR)、N-乙酰葡萄糖苷酶 (N-Acetyl-Glucosidase, NAG) 和 $\alpha 1$ -微球蛋白 ($\alpha 1$ -Microglobulin, $\alpha 1$ -MG), 比较其治疗前后的变化。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS15.0 进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后数据的比较采用配对 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血糖、血压和血脂的变化 与治疗前相比, 治疗 6 个月后血压、血脂、HbA1c 的变化差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 治疗前后肾脏功能相关指标的变化 贝前列素钠联合厄贝沙坦治疗 6 个月后, ACR、Cys C、RBP、NAG 和 $\alpha 1$ -MG 均有明显的下降 ($P<0.05$), GFR 有显著的增高 ($P<0.05$), 见表 2。

表 1 治疗前后血糖、血压和血脂的变化(̄x±s)

时间	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HbA1c(%)
治疗前	128±12	78±10	1.9±0.6	0.9±0.3	2.9±0.9	6.7±0.7
治疗后	124±11	75±12	1.7±0.9	0.8±0.5	2.8±0.8	6.5±0.8

注:SBP 为收缩压;DBP 为舒张压;TG 为甘油三酯;HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;HbA1c 为糖化血红蛋白。

表 2 治疗前后肾功能相关指标的变化(̄x±s)

时间	ACR(mg/mmol)	GFR(mL/min)	Cys C(mg/L)	RBP(mg/L)	NAG(U/L)	α1-MG(mg/L)
治疗前	12.3±2.5	82.6±11.2	1.38±0.11	79.6±10.2	23.2±1.3	7.13±0.26
治疗后	7.1±3.2*	113.7±14.3*	0.98±0.09*	54.8±12.9*	16.7±2.5*	5.12±0.53*

注:与治疗前比较,*P<0.05。

3 讨 论

前列环素(prostacyclin,PGI2)是由血管内皮细胞合成的血管活性物质,与血小板和血管平滑肌的前列环素受体相结合,激活腺苷酸环化酶,使细胞内环磷酸腺苷(CAMP)浓度升高,抑制Ca²⁺内流及血栓素A2生成,从而有抗血小板和扩张血管的作用。贝前列素钠是口服的PGI2类似物,具有结构稳定、半衰期长、口服方便等优点,临床的适应证包括下肢动脉硬化闭塞症、肺动脉高压、糖尿病外周神经病变、糖尿病肾病等。研究表明,短期服用贝前列素钠能降低糖尿病患者体内升高的肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,而TNF-α与糖尿病肾病的发生、发展具有密切的联系,提示贝前列素钠可能会防止糖尿病肾病的发生,该作用是通过独立于改善血糖水平的其他途径实现的^[4]。动物研究证实,贝前列素钠可以改善肾小球滤过并降低清蛋白^[5],相关的机制可能与血管扩张、抗血小板、减轻炎症、下调内皮细胞一氧化氮合酶(endothelial cell nitric oxide synthase,ecNOS)、胞间黏合分子-1(Intercellular adhesion molecule,ICAM-1)和抑制肾小球内巨噬细胞的渗透有关^[6]。肾素血管紧张素系统(RAS)激活是引起糖尿病肾病的重要发病因素,阻断RAS可有效治疗糖尿病肾病。厄贝沙坦是血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB),它选择性作用于AT1受体亚型,能有效扩张肾小球出球小动脉,降低肾小球毛细血管内压,改善肾血流动力学状态,减少系膜细胞增生及小管间质纤维化,从而减少尿蛋白的丢失。多项研究证实厄贝沙坦具有明显的降蛋白尿、改善肾小球滤过率等肾脏保护作用^[7-8]。

因此,贝前列素钠和厄贝沙坦在糖尿病肾病的治疗中均具有重要的地位,而两者联合运用对糖尿病患者的肾脏保护作用的研究尚少,本研究的目的恰好在于观察两者联合运用在糖尿病肾病治疗中的作用。研究结果发现,给予贝前列素钠联合厄贝沙坦治疗6个月后,患者肾功能相关的指标均有明显的改善,而治疗前后血糖、血压和血脂差异无统计学意义,提示贝前列素钠联合厄贝沙坦具有明显的肾脏保护作用,而该作用可能独立于血糖、血压、血脂等其他相关影响因素之外。一项针对早期糖尿病肾病患者的临床研究结果显示,在血糖、血压、蛋白摄入保持稳定的情况下连续服用贝前列素钠120 μg/d,18个月后出现尿清蛋白水平明显下降,24个月后出现肌酐清除率显著降低^[9]。而厄贝沙坦除具有良好的降压作用之外,同时也具有独立于降压作用之外的肾脏保护作用^[10]。本研究的结果与其他文献报道基本一致,而两者的联合治疗方案可能具有更好的肾脏保护作用。

综上所述,贝前列素钠和厄贝沙坦联合运用的治疗方案能发挥协同作用,可明显改善糖尿病相关的肾损害,具有独立的肾脏保护作用,值得临床应用和推广。

参考文献

[1] Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants [J]. Lancet, 2011, 378(9785): 31-40.

[2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.

[3] Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2005, 67(supple 94): S14-18.

[4] Fujiwara K, Nagasaka A, Nagata M, et al. A Stable prostacyclin analogue reduces high serum TNF-α levels in diabetic patients [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2004, 112(7): 390-394.

[5] Wang LN, Tang Z, Shou I, et al. Effects of the PGI2 analog beraprost sodium on glomerular prostanoid synthesis in rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. Nephron, 1996, 73(4): 637-643.

[6] Yamashita T, Shikata K, Matsuda M, et al. Beraprost sodium, prostacyclin analogue, attenuates glomerular hyperfiltration and glomerular macrophage infiltration by modulating ecNOS expression in diabetic rats [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2002, 57(3): 149-161.

[7] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2001, 345(12): 851-860.

[8] Ros-Ruiz S, Aranda-Lara P, Fernández JC, et al. High doses of irbesartan offer long-term kidney protection in cases of established diabetic nephropathy [J]. Nefrologia, 2012, 32(2): 187-196.

[9] Owada A, Suda S, Hata T. Effect of long-term administration of prostaglandin I2 in incipient diabetic nephropathy [J]. Nephron, 2002, 92(4): 788-796.

[10] Lewis EJ, Lewis JB. Treatment of diabetic nephropathy with angiotensin II receptor antagonist [J]. Clin Exp Nephrol, 2003, 7(1): 1-8.